Lane Medical Library

Zur Würdigung der

Wirkungsweise des Hyoscins

am Krankenbett.

INAUGURAL-DISSERTATION,

WELCHE

ZUR ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN UND CHIRURGIE

MIT ZUSTIMMUNG

DER MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

am 8. März 1888

NEBST DEN ANGEFÜGTEN THESEN

ÖFFENTLICH VERTHEIDIGEN WIRD

DER VERFASSER

Fritz Buddee

aus Lissa, Kreis Neumarkt in Schlesien.

OPPONENTEN:

Hr. Dr. med. Glupe, prakt. Arzt.
- Dd. med. Hartwig, prakt. Arzt.
- Cand. med. Schoenberg.

BERLIN.

Buchdruckerei von Gustav Schade (Otto Francke).

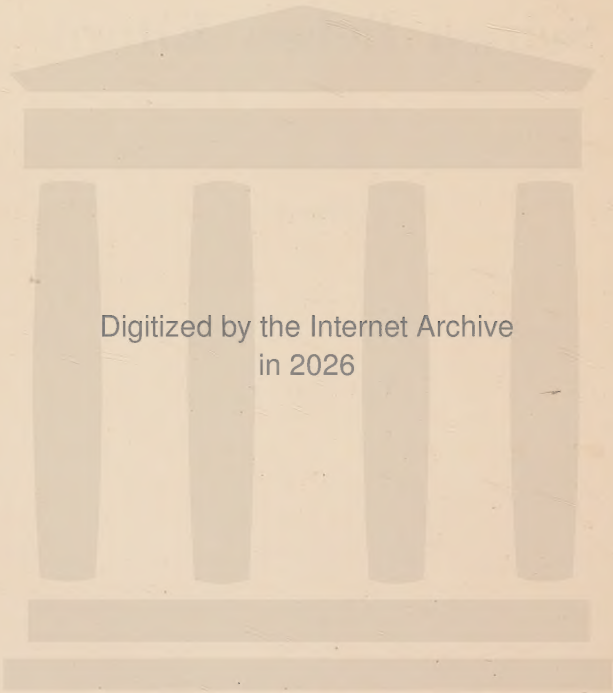
Linienstr. 158.

Seinen lieben Eltern

gewidmet

vom

Verfasser.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/zurwurdigungderw0000frit

Es sind wenige Jahre her, dass dem Bilsenkraut als Arzneikörper, ungeachtet der stattlichen Reihe der für seine erfolgreiche Verwendung geschaffenen früheren Indicationen, das Schicksal der entbehrlichen Heilmittel gedroht. Die ganz nebensächliche Abfertigung der Hyoscyamus-Präparate in den besten unserer Arzneimittellehren auf Grund der ausgesprochenen Ueberzeugung, dass sie niemals mehr als die Belladonna-Präparate, insbesondere das Atropin, hingegen als Narcotica stets viel weniger als Opium und Morphium leisteten, giebt deutliches Zeugniss von dem Niedergang des einst so beliebten, ja gefeierten Mittels, und es bedurfte in der That der Wiederaufnahme eines gründlichen Studiums der pharmacologischen Eigenschaften des von Ladenburg im Jahre 1880 entdeckten wirksamen Hauptprincips durch einen Autor wie Kobert, um ein erneutes Interesse auch für die Restitution der Anwendung am Krankenbette zu wecken. Nichtsdestoweniger ist das Tempo, in welchem eine klinische Hyoscin-Literatur in den Fluss kommt, ein auffallend langsames, nicht entfernt mit dem Sturm vergleichbar, in welchem sich beispielsweise die modernen Fiebermittel ihre Stellung beim Praktiker erobert haben.

Vor Kobert's Versuchen war Gnauck der erste, welcher das Hyoscin zur Beruhigung von Geisteskranken verwendete, Edlefsen und Illing waren dagegen die

ersten, welche mit dem Hyoscin anderweitige, der Hyoscyamin-Therapie analoge Versuche angestellt hatten. Darauf folgten wenige kurze Notizen über einzelne Anwendungen des Hyoscins, sowie später zwei Dissertationen von Claussen und von Sohrt, in welchen theils physiologische, theils klinische Versuche niedergelegt sind, und eine Dissertation von Walter über Hyoscin in der Augenheilkunde. Inzwischen hatte Kobert, unter welchem Sohrt gearbeitet hatte, seine eingehenden physiologischen Versuche über das Hyoscin veröffentlicht und dadurch neue Anregung zu klinischen Versuchen gegeben. Bald darauf veröffentlichte Erb seine Resultate der Hyoscinbehandlung und constatirte unter Anderem die wichtige Thatsache, dass dasselbe im Stande sei, der furchtbaren Plage des Zitterns bei Paralysis agitans, wogegen Morphium so gut wie gar nichts leistet, wirkungsvoll zu begegnen. Die Seltenheit dieser Krankheit mag es verschuldet haben, dass der Publication von Erb weder Erweiterung noch Bestätigung, überhaupt keine Nacharbeit gefolgt ist. Um so werthvoller war es für mich, durch die Uebertragung der Bekanntgebung der Resultate, zu welchen die Verwendung des Hyoscins auf der inneren Abtheilung des städtischen Krankenhauses am Friedrichshain geführt hat, durch Hrn. Prof. Fürbringer einen Beitrag zur Hyoscin-Therapie liefern zu können.

Der Mittheilung der Ergebnisse unter Berücksichtigung der einschlägigen Literatur glaube ich einen kurzen Bericht über die historische Entwickelung der Darstellung des Alkaloids und seinen chemischen Charakter vorausschicken zu sollen.

Es wurde unser Arzneikörper im Jahre 1880 von Ladenburg in den Rückständen der Hyoscyaminberei-

tung entdeckt. Derselbe ist nicht zu verwechseln mit dem Hyoscin, welches von Hoehn und Reichardt 1870 als Spaltungsproduct des Hyoscyamins erhalten worden war. Höhn und Reichardt behandelten das Hyoscyamin, dessen Formel sie als $C_{15}H_{23}NO_3$ festgestellt hatten (von Ladenburg später als $C_{17}H_{23}NO_3$ berichtigt), mit Barytwasser und spalteten dadurch dasselbe in einen stickstoffhaltigen und einen stickstofffreien Stoff. Ersteren nannten sie Hyoscin und letzteren Hyoscinsäure. In folgender Weise sollte dabei die Umsetzung des Hyoscyamins vor sich gehen:

$$\underset{\text{Hyoscyamin}}{C_{15}H_{23}NO_3} = \underset{\text{Hyoscin}}{C_6H_3N} + \underset{\text{Hyoscinsäure}}{C_9H_{10}O_3}$$

Dieses 1870 von Höhn und Reichardt so benannte Hyoscin hat keine medicinische Anwendung[1]) gefunden. Doch sind damit physiologische Versuche an Fröschen und Kaninchen von Moritz Hellmann im Jahre 1873 angestellt worden. Derselbe arbeitete mit Hyoscin, welches er sich nach der Vorschrift von Höhn und Reichardt selbst dargestellt hatte, und fand, dass bei Kaninchen die Herzschläge, welche durch Reizung des Vagus zum Stillstand gebracht waren, durch dieses Hyoscin wieder hervorgerufen wurden; bei Fröschen fand er Verringerung der Athmungsfrequenz. Diese wenigen Ergebnisse enthielten freilich keine grosse Aufmunterung zur klinischen Anwendung; auch ist dieselbe wohl um so mehr unterblieben, als die Darstellung dieses Hyoscins aus einem bereits an und für sich kostspieligen Material keine lohnende war.

Dagegen wurde im Jahre 1880 von Ladenburg aus

[1]) Gnauck glaubt irrthümlicherweise mit diesem Hyoscin gearbeitet zu haben. Es geht jedoch aus seiner Arbeit im Jahre 1882 hervor, dass er ganz sicher das neue Hyoscin benutzt hat.

den Rückständen bei der Hyoscyaminbereitung ein neues Alkaloid gewonnen, welches er aus einem später erwähnten Grunde Hyoscin nannte. Er hatte von Merck in Darmstadt ein amorphes Alkaloid, welches bei der Hyoscyaminbereitung übrig blieb, zur weiteren Untersuchung erhalten. Die Lösung desselben versetzte er mit Goldchlorid, wobei ein Doppelsalz des neuen Alkaloids entstand. Dieses wurde durch häufiges Umkrystallisiren aus heissem Wasser gereinigt, durch H_2S zersetzt, und von dem niedergefallenen Schwefelgold die in Lösung gebliebene salzsaure Verbindung des Alkaloids abfiltrirt. Durch Erhitzen der Lösung wurde der überschüssige Schwefelwasserstoff verjagt und darauf Kaliumcarbonat hinzugefügt, worauf sich das freie Alkaloid in Form einer öligen Flüssigkeit abschied. Dasselbe wurde mit Chloroform ausgeschüttelt, in das Platindoppelsalz übergeführt und durch Elementaranalyse seine Zusammensetzung bestimmt. Ladenburg ermittelte hierbei, dass dieses Hyoscin-Platinchlorid dieselbe Zusammensetzung zeigte, wie das Atropin-Platinchlorid, das neu entdeckte Alkaloid also isomer mit dem Atropin war.

Ladenburg hatte zu gleicher Zeit die interessante Thatsache festgestellt, dass Atropin, Hyoscyamin und Duboisin, 3 Alkaloide aus der Pflanzenfamilie der Solaneen, ganz dieselbe chemische Zusammensetzung zeigen, also auch mit dem neu entdeckten Hyoscin isomer sind. Was Höhn und Reichardt als Spaltungsproducte des Hyoscyamins erhalten hatten, war ganz dasselbe, was man bei Behandlung des Atropins und Duboisins auf dieselbe Art und Weise erhält, und musste nun auch ebenso benannt werden, nämlich Tropin und Tropasäure. Ladenburg konnte nun den Namen Hyoscin für sein neues Alkaloid in Anspruch nehmen.

Man kann aber mit Recht fragen — hatte Ladenburg wirklich ein neues Alkaloid entdeckt? War es nicht vielmehr zurückgebliebenes Hyoscyamin, welches er noch gereinigt hatte? Die chemische Zusammensetzung war ja genau dieselbe, wie die des längst bekannten Hyoscyamins, und der Stoff, aus welchem er das neue Alkaloid dargestellt hatte, war bei der Bereitung des Hyoscyamins übrig geblieben. Dass dieses Hyoscin wirklich ein neues Alkaloid war, bewies zunächst das physikalische Verhalten des stickstoffhaltigen Spaltproductes. Die Krystalle desselben zeigten nämlich andere Form als die des isomeren Tropins, so dass Ladenburg für jenes den Namen Pseudotropin wählte.

Sodann besteht ein wesentlicher Unterschied in der Grösse der physiologischen Wirkung beider Alkaloide. Das Hyoscin ähnelt zwar in seinen physiologischen Wirkungen sehr dem Hyoscyamin, ist jedoch bedeutend heftiger wirksam als letzteres.

Eine physiologische Uebereinstimmung zeigen übrigens, wie Ladenburg bereits hervorgehoben hat, sämmtliche vier erwähnten isomeren Alkaloide, Atropin, Duboisin, Hyoscyamin und Hyoscin, nämlich ein gleiches, wenn auch in Bezug auf Schnelligkeit und Stärke der Wirkung verschiedenes, Verhalten gegen die Pupille. Alle vier Alkaloide bewirken Mydriasis.

Der Verwendung im städtischen Krankenhause am Friedrichshain diente ausschliesslich das Hyoscinum jodatum, nicht etwa deshalb, weil dieses für das beste der 3 vorhandenen Verbindungen des Hyoscins — mit H Cl, H Br und H J — gehalten wurde, sondern in Anlehnung an Erb, welcher mit Hyoscinum jodatum gearbeitet hat. Kobert meint, dass das salzsaure Hyoscin milder wirke als das brom- und jodwasserstoffsaure Salz. Dagegen

möchte ich einwenden, dass bei dem hohen Atomgewicht des Hyoscins $C_{17} H_{23} NO_3 = 289$ einerseits und den sehr geringen Dosen von Zehntelmilligrammen andererseits, das Cl, Br und J gegenüber der heftigen Wirkung des Hyoscins absolut keine Rolle spielen kann. Sind wirklich Verschiedenheiten der Wirkung beobachtet worden, so müssen diese in der individuellen Disposition für das Hyoscin ihre Erklärung finden, wie sie mir, worauf ich später noch zurückkomme, auch bei Anwendung nur des einen Salzes vorgekommen sind.

Da Erb die subcutane Anwendung als sicherer und prompter hervorhebt als die innerliche, so gelangte ausschliesslich die erstere mit einer Lösung von 0,01 : 10,0, also 1 ‰, zur Verwendung. Bei Erwachsenen wurde mit einer Dosis von 0,2 mg, bei Kindern 0,1 mg oder noch weniger begonnen.

Im Ganzen hat Fürbringer das Hyoscin in 17 Fällen von nervösen Affectionen anwenden lassen und zwar in

2 Fällen von Paralysis agitans,
1 Fall - Muskelspasmen,
1 - - Tremor nach Verletzung des Rückenmarks,
1 - - Tremor senilis,
2 Fällen - Tremor alcoholicus,
3 - - Chorea,
2 - - Tabes,
4 - - Bleikolik,
1 Fall - Athetosis,

ausserdem in

4 Fällen von Keuchhusten,
2 - - Nachtschweiss bei Phthisis,

Ich beginne mit der Mittheilung des Schicksals der Hyoscindarreichung bei 2 Fällen von Paralysis agitans.

Frau R., 68 Jahre alt, bekam vor 8 Jahren Zittern des rechten Armes; dasselbe ging später auf den linken Arm und beide Beine über, letztere sind seit einem Jahre in rechtem Winkel contracturirt.

Pat. zeigt in hohem Grade die Erscheinungen der Paralysis agitans. Heftiges Zittern der Hände, Muskelspasmen in den Armen, Contracturen beider Beine, so dass sie nicht mehr stehen und gehen kann. Gesichtsausdruck starr. Sprache schwer und langsam. Grosses Hitzegefühl. Pat. ist Nacht für Nacht sehr unruhig, wogegen Chloral und Morphium mit nur theilweisem Erfolg angewendet wird. Flüssige Nahrung muss ihr gereicht werden, da sie dieselbe nicht zum Munde führen kann.

6. 9. 87. Puls 68. Pupillen eng, trotz Hitzegefühl Temp. 37,2.

10 U. 30 M. 0,2 mg Hyoscin.

11 U. Pat. schläft und wacht beim Ergreifen ihrer Hand auf. Zittern in allen Extremitäten verschwunden. Muskelspasmen noch vorhanden. Pupillen zeigen keine merkbare Veränderung. Puls 72. Temp. 37,3.

Pat. klagt über Flimmern vor den Augen.

12 U. 30 M. Puls 80. Flimmern vor den Augen verschwunden. Pat. ergreift ein Gefäss und trinkt daraus, ohne zu zittern, sie fühlt sich wohler als je.

4 U. Nachmittags. Das Zittern beginnt wieder und ist um 5 U. wieder so stark als vor der Injection.

7. 9. Pat. hat die vergangene Nacht ohne Morphium ruhig verbracht.

Puls 72. Pupillen eng. Temp. 36,7.

9 U. 30 M. 0,2 mg Hyoscin.

10 U. 30 M. Zittern vollständig beseitigt.

Pat. hatte kurz vorher geschlafen. Vorübergehendes

Augenflimmern. Pupillen kaum erweitert. Puls 72. Temp. 37,0.

12 U. 30 M. Das Zittern beginnt wieder. Pupillen jetzt deutlicher erweitert.

8. 9. Pat. hat die vergangene Nacht ohne Morphium gut geschlafen.

Puls 82. Temp. 36,5. Pupillen mittelweit.

9 U. 10 M. 0,2 mg Hyoscin.

9 U. 30 M. Schüttelbewegungen sind verschwunden. Müdigkeit. Pupillen scheinen unverändert. Geringes Augenflimmern.

Puls 82. Temp. 36,7.

1 U. Zittern ist in alter Weise vorhanden.

9. 9. Pat. hat die vergangene Nacht ebenfalls ohne Morphium vorzüglich geschlafen. Puls 80. Temp. 36,7.

9 U. 40 M. 0,2 mg Hyoscin.

10 U. 15 M. Zittern vollständig verschwunden. Pat. isst und trinkt allein, was sie vorher nicht im Stande war. Puls 80. Temp. 36,7. Muskelspasmen unverändert. Pupillen kaum erweitert.

1 U. Pat. zittert wieder.

10. 9. Pat. hat auch die vergangene Nacht vorzüglich geschlafen, ohne etwas dafür zu bekommen. Puls 80. Temp. 36,3.

9 U. 15 M. 0,2 mg Hyoscin.

9 U. 45 M. Zittern verschwunden. Muskelspasmen unverändert. Puls 80. Temp. 36,5.

11. U. Das Zittern hat sich wieder eingestellt.

Hiermit musste ich meine Versuche an dieser Patientin schliessen, da dieselbe die Anstalt verliess.

Der 2. Fall betraf eine ebenfalls 68 Jahre alte Frau M. Dieselbe war bis vor einem Jahre stets gesund. Seitdem stellte sich Schwäche in den Beinen und

Zittern der Hände, zuerst der r. Hand ein. Starrer, stupider Gesichtsausdruck. Pat. kann nur gehen, wenn sie sich an einem feststehenden Gegenstand anhält. Sobald sie sich nicht stützt, hat sie Neigung hintenüber zu fallen.

9. 9. 87. Puls 76. Pupillen mittelweit.

10 U. 25 M. 0,2 mg Hyoscin.

10 U. 55 M. Das Zittern hat nachgelassen. Puls 76. Pupillen wenig erweitert. Pat. ist schläfrig.

1 U. Zittern verschwunden.

Die Nacht darauf hat Pat. so gut geschlafen wie nie vorher.

10. 9. Pat. ist frei von Zittern.

14. 9. Pat. bisher befreit vom Zittern, fängt heute wieder in der früheren Weise an.

15. 9. Puls 80. Pupillen mittelweit. Zittern der Hände wie früher.

11 U. 0,2 mg Hyoscin.

12 U. 30 M. Puls 68. Pupillen unverändert. Kein Zittern mehr. Pat. hat geschlafen und ist noch müde.

Bis zum 19. 9. ist kein Zittern zu beobachten. An diesem Tage fängt dasselbe wieder an.

21. 9. Puls 80. Pupillen ziemlich eng. Schütteln der Hände wieder sehr heftig.

1 U. 45 M. 0,2 mg Hyoscin.

4 U. Zittern verschwunden. Puls 72. Pupillen nicht verändert. Pat. hat geschlafen.

Nach 4 Tagen trat das Zittern wieder auf. Ich wartete einige Tage noch und steigerte alsdann die nächste Dosis um 0,1 mg.

1. 10. Schütteln der Hände wieder sehr heftig. Puls 80. Pupillen mittelweit.

12 U. 15 M. 0,3 mg Hyoscin.

1 U. 15 M. Schütteln verschwunden. Puls 72. Pupillen mittelweit. Pat. fühlt sich müde.

6. 10. Zittern wieder vorhanden. Puls 88. Pupillen mittelweit.

4 U. 0,4 mg Hyoscin.

5 U. Puls 116. Pat. schläft fest. Nach dem Aufwachen klagt sie über Trockenheit im Munde. Zittern verschwunden. Pupillen erweitert.

11. 10. Zittern wieder vorhanden.

Hiermit schlossen die Versuche ab, da Pat. sich sehr gegen die Injectionen sträubte.

Die Resultate dieser beiden Versuche sind in Uebereinstimmung mit Erb, der freilich ein ganz anderes Material verwerthen konnte, folgende:

1. Hyoscin bewirkt ganz sicher in 20—30 Minuten Aufhören der Zitterbewegungen bei Paralysis agitans. Es ist mir zwar nicht immer möglich gewesen, so schnell wieder bei der Pat. zu sein. So oft es jedoch vorkam, war stets ein schneller Erfolg zu constatiren.

2. Der Erfolg ist kein dauernder. Stets kehrt das Zittern nach einiger Zeit wieder.

3. Mit der Zeit tritt Gewöhnung an das Hyoscin ein. Die Zeitdauer der Wirkung fällt, resp. die Dosis muss gesteigert werden. Ersteres ist in beiden Fällen beobachtet worden, letzteres im 2. Fall, wo die Dosis bis auf 0,4 mg gesteigert wurde. Nach jeder Steigerung dauerte der Erfolg etwas länger als kurz vorher bei der geringeren Dosis.

4. Die Zeitdauer des Erfolges ist angemessen der Höhe der Krankheit. Im 1. Falle, welcher seit Jahren bestand, dauerte der Erfolg nur Stunden lang. Im 2. Falle, wo die Erkrankung erst ein Jahr zurückdatirte, hörte das Zittern für einige Tage auf.

5. Hyoscin wirkt ermüdend und hat sich im 1. Fall dadurch als ein vorzügliches Hypnoticum erwiesen, wo Morphium und Chloralhydrat von sehr vorübergehendem Erfolge waren.

Diese Wirkung des Hyoscins fand auch Erb bei einem Manne mit hypochondrisch-neurasthenischen Beschwerden, welchem kein anderes aller bekannten Hypnotica Schlaf verschaffen konnte. Schon früher haben Gnauck und Sohrt auf diesen Umstand hingewiesen, welcher besonders bei Geisteskranken eintraf. Gnauck hat unter 28 Fällen 24 Erfolge verzeichnet; er behauptet, dass bereits nach 2—16 Minuten die ermüdende Wirkung des Hyoscins sich äussere.

Nebenerscheinungen sind in den beschriebenen Fällen nur gering zum Vorschein gekommen — einmal Flimmern vor den Augen fast jedesmal einige Zeit nach der Injection, dann auch einmal Trockenheit im Munde. Sichere Angaben über Nebenwirkungen konnte man freilich nicht erwarten, da die beiden Personen bereits etwas dement waren. Auch auf die Pupillen war hier kein irgendwie ausgesprochener Einfluss zu constatiren. Claussen hat durch physiologische Versuche gefunden, dass unter dem Einflusse des Hyoscins die Pulsfrequenz geringer wurde, während Kobert das Gegentheil behauptet, da nach seinen Untersuchungen das Hyoscin die hemmenden Vagusfunctionen, selbst wenn sie vorher durch Muscarin noch verstärkt worden sind, wieder vollständig aufhebt. Für keine dieser beiden widersprechenden Ansichten habe ich aus meinen Versuchen einen festen Anhaltspunkt gewinnen können. Im 1. Fall ist fast keine Veränderung in der Pulsfrequenz vorgekommen; im 2. Fall ist wohl ein Einfluss zu bemerken, nämlich nach der ersten Einspritzung nicht, später trat eine Puls-

erniedrigung ein und erst zuletzt nach 0,4 mg Hyoscin eine Erhöhung der Pulszahl von 88 auf 116, wobei freilich die Erregung der Pat. beim Anblick der Vorbereitungen zur Injection in Betracht gezogen werden muss.

Erb hat auch noch einen bessernden Einfluss auf die Muskelspasmen bei Paralysis agitans beobachtet, was ich nicht habe constatiren können. Ausserdem hat Erb das Hyoscin noch in besonderen Fällen von Spasmen einzelner Muskeln und Muskelgruppen theils mit Erfolg, theils ohne Erfolg verwendet.

Ich hatte Gelegenheit, an einem derartigen Fall das Hyoscin zu versuchen.

Frau L., Spasmen des l. Musc. quadriceps cruris bei beginnender Myelitis. Puls 84. Pupillen mittelweit. 10 U. 0,2 mg Hyoscin.

11 U. 30 M. Spasmen noch in gleicher Weise vorhanden. Puls 84. Pupillen etwas erweitert. Pat. behauptet, eine halbe Stunde Flimmern vor den Augen gehabt zu haben.

Einige Tage später machte ich noch eine Einspritzung von 0,2 mg Hyoscin, wonach Pat. über Trockenheit im Munde und Schwindel klagte; dieser Zustand dauerte $^3/_4$ Stunden. Die Muskelspasmen waren dagegen in gleicher Weise wie vorher vorhanden; es erwies sich also in diesem Fall das Hyoscin erfolglos. Dagegen hatte ich zum ersten Mal Gelegenheit, bereits nach der kleinsten Dosis des Hyoscins ausgesprochene Nebenerscheinungen zu beobachten, wie sie bereits von Wood, Sohrt und Erb erwähnt werden.

Im Anschluss an die Erfolge bei Paralysis agitans wurde alsdann das Hyoscin auch bei anderen Arten von Tremor versucht, und zwar wurden die meisten Versuche mit dem Mittel gemacht bei einem eigenthümlichen

Fall von Compressionsmyelitis mit heftigem Intentionszittern nach Sturz von einem Baugerüst mit Bruch des 7. Brustwirbels. Pat., 61 Jahr alt, bekommt bei dem geringsten Versuch, active Bewegungen auszuführen, einen so heftigen Tremor, dass es ihm unmöglich ist, sich ohne Unterstützung aufrecht zu erhalten. Auch beim Liegen des Pat. wird schon bei der geringsten Berührung der Bettdecke ein so hochgradiger Tremor ausgelöst, dass die Beine bis über die Höhe des vorderen Bettrandes fliegen. Zittern in den Armen bedeutend geringer, doch bei intendirten Bewegungen deutlich vorhanden. Pat. schläft wenig und unruhig und erhält dagegen öfters Morphiuminjectionen.

9. 9. 87. Puls 88. Pupillen mittelweit.

8 U. 45 M. 0,2 mg Hyoscin.

Pat. ist bald nach der Injection müde geworden und hat etwa eine Stunde geschlafen. Puls und Pupillen unverändert. Auf den Tremor noch kein Einfluss nachweisbar.

10. 9. Pat. hat die vergangene Nacht und bis in den Morgen hinein vorzüglich geschlafen, wie noch nie zuvor während seiner Krankheit. Puls 76. Pupillen mittelweit.

8 U. 15 M. 0,3 mg Hyoscin.

10 U. 15 M. Puls 76. Pupillen scheinen etwas erweitert. Zittern ist auffallend geringer geworden.

11. 9. Die vergangene Nacht hat Pat. gut geschlafen. Heute keine Injection.

12. 9. Die vergangene Nacht hat Pat. leidlich gut geschlafen, doch nicht ganz so gut als die beiden Nächte vorher. Zittern ist wieder intensiver geworden. Puls 76. Pupillen mittelweit.

8 U. 15 M. 0,3 mg Hyoscin.

10 U. 15 M. Puls 82. Pupillen mittelweit. Zittern nur sehr gering bei Berührung und intendirter Bewegung der Beine. Dagegen stellt sich das Zittern beim Stehen und Gehen sehr heftig ein. Gegen Mittag schläft Pat. einige Stunden.

13. 9. Pat. hat die vergangene Nacht wieder vorzüglich geschlafen. Das Zittern ist im Liegen noch ebenso gering wie gestern. Pat. erhält 0,3 mg Hyoscin, wonach an demselben Tage keine weitere Aenderung eintrat.

14. 9. Pat. hat vergangene Nacht ebenfalls sehr gut geschlafen. Puls 76. Pupillen mittelweit.

10 U. 0,3 mg Hyoscin.

1 U. 30 M. Puls 80. Pupillen kaum verändert. Das Zittern bei Berührungen und Bewegungen im Liegen ist heute zum ersten Mal ganz verschwunden, dagegen stellt sich beim Stehen und Gehen ein heftiges Schlottern der Beine wieder ein.

In den nächsten Tagen ist bei täglicher Einspritzung von 0,3 mg Hyoscin keine weitere Besserung zu konstatiren.

20. 9. Puls 84. Pupillen mittelweit.

8 U. 45 M. 0,4 mg Hyoscin.

10 U. 30 M. Puls 68. Pupillen etwas erweitert. Zittern im Liegen bleibt wie in den letzten Tagen verschwunden, doch beim Stehen und Gehen stellt es sich in der alten Heftigkeit wieder ein.

In den nächsten Tagen erhält Pat. täglich 0,4 mg Hyoscin, ohne dass eine weitere Besserung oder Nebenerscheinungen zu verzeichnen sind.

24. 9. Die Dosis wird auf 0,5 mg gesteigert, ohne damit etwas mehr zu erreichen. Der Schlaf des Pat. bleibt so vorzüglich wie nach den ersten schwächeren Dosen.

26. 9. 0,6 mg Hyoscin bewirken auch keine weitere Veränderung in dem Zustand des Pat., keine Aenderung der Pulsfrequenz und keine erhebliche Erweiterung der Pupillen.

Ich liess jetzt eine Pause von 10 Tagen in der Behandlung des Pat. mit Hyoscin eintreten. Dabei stellte sich das Zittern auch im Liegen wieder in geringem Maasse ein.

6. 10. Puls 84. Pupillen mittelweit.

9 U. 0,6 mg Hyoscin.

12 U. Puls 80. Pupillen erweitert. Zittern im Liegen wieder verschwunden. Beim Stehen und Gehen treten die heftigen Erschütterungen wieder auf. Ich warte mit den weiteren Injectionen wieder einige Tage.

13. 10. Puls 80. Pupillen mittelweit.

9 U. 30 M. 0,7 mg Hyoscin.

9 U. 45 M. Pat. ist sehr müde und schläft ein. Puls 76.

10 U. 30 M. Pupillen wenig erweitert.

4 U. Nachmittags. Pupillen sehr weit. Accommodation träge. Pat. klagt über grosse Trockenheit im Munde, welche bereits einige Stunden anhält. Pat. behauptet $1^1/_2$ Stunden lang verwirrt gewesen zu sein. In dem Tremor war kein weiterer Fortschritt zur Besserung zu konstatiren. Das Zittern war wie bisher im Liegen verschwunden, trat jedoch sofort heftig auf, wenn Pat. zu stehen und gehen versuchte. Es wurde daher von weiteren Versuchen oder gar Steigerung der Dosis Abstand genommen, besonders da nach 0,7 mg doch ganz bedenkliche Nebenerscheinungen eingetreten waren.

Der Erfolg ist also hier im Allgemeinen eine ungenügende und sehr zweischneidige Beeinflussung des Zitterns, hingegen guter Schlaferfolg. Pat. versicherte

sehr oft, während seiner ganzen Krankheit nie einen so guten Schlaf besessen, auch nie durch ein anderes Medikament erreicht zu haben.

Sodann wurde das Hyoscin bei einer Frau von 71 Jahren, welche bereits seit langer Zeit an Zittern der Hände, Tremor senilis, leidet, geprüft.

5. 10. Puls 96. Pupillen eng.

12 U. 15 M. 0,2 mg Hyoscin.

1 U. 30 M. Puls 96. Pupillen unverändert. Pat. streckt die Hände ohne Zittern aus.

6. 10. Zittern wieder vorhanden. Puls 96. Pupillen eng.

4 U. 0,2 mg Hyoscin.

5 U. Puls 96. Pupillen unverändert. Zittern fast verschwunden.

7. 10. Zittern ganz minimal.

8. 10. Zittern wieder stärker vorhanden. Puls 88. Pupillen eng.

11 U. 30 M. 0,3 mg Hyoscin.

4 U. Puls 84. Pupillen unverändert. Zittern verschwunden.

Ausserdem ist das Hyoscin auch zweimal bei alkoholistischem Tremor versucht worden. Das Zittern verschwand stets nach kurzer Zeit, um freilich nach einigen Stunden wiederzuerscheinen. Von einem sicheren Nachweise von Nebenwirkungen konnte hier aus nahen Gründen nicht gut die Rede sein.

Erb hatte bei einer sehr schweren hemiplegischen Chorea gute Wirkung mit Hyoscin erzielt; bei Chorea minor war es von ihm noch nicht versucht worden. Im städt. Krankenhaus bot sich die Gelegenheit, das Hyoscin in 3 Fällen dieser Krankheit, bei einem erwachsenen Mädchen und 2 Knaben, anzuwenden.

Bei der Erwachsenen, welche die Erscheinungen der Chorea in hochgradigster Weise darbot, trat nach der Injection von 0,2 mg Hyoscin eine Aenderung ein, welche nur durch die hypnotischen Eigenschaften des Hyoscins erklärt werden konnte. Pat. schlief nach 15 Minuten ein und lag ruhig da; der Puls war um 40 Schläge vermindert, weil die ausserordentlich heftigen choreatischen Bewegungen während des Schlafs aufgehoben waren. Sie hatte ungefähr eine halbe Stunde geschlafen, als ich wieder an ihr Bett trat. Beim Fühlen des Pulses wachte Pat. auf, und die heftigen Bewegungen stellten sich von Neuem ein. Diesen Versuch wiederholte ich einige Male. Jedesmal trat Müdigkeit ein, und die Pupillen waren einige Zeit nach den Einspritzungen deutlich erweitert; nach 0,3 mg klagte Pat. über starke Trockenheit im Munde. In dem Grundleiden selbst änderte sich nichts.

Die Chorea der beiden Knaben, welche in geringerer Weise ausgesprochen war, wurde durch Hyoscin ebenfalls nicht beeinflusst. Es wurde mit Injectionen von 0,1 mg Hyoscin angefangen und bis 0,3 mg gestiegen. Es trat regelmässig stundenlanger Schlaf ein, welcher als solcher die Chorea beeinflusste.

Nach dem Erwachen stellten sich die früheren Bewegungen wieder ein. Die Pupillen wurden nach 0,2 mg erweitert.

Nebenerscheinungen blieben in dem einen Falle aus, traten jedoch in dem anderen Fall nach der letzten Injection in ganz eigener Weise auf. Nach 2 Stunden Schlaf erwacht Pat., die Pupillen sind ad maximum erweitert, Reaction träge, etwas Schwindelgefühl. Pat. verlangt zu trinken und schläft darauf wieder ein. Nach späterem Erwachen starke Aufregung, Delirien; Pat.

sieht abwechselnd den Rathhausthurm und ein Thermometer vor seinem Bette. Nach diesen Erscheinungen wurde natürlich das Hyoscin hier ausgesetzt.

Die vorzüglichen hypnotischen Eigenschaften des Hyoscins, welche sich in den bisher erwähnten Fällen zeigten, gaben Veranlassung zu ihrer Verwerthung bei 2 Tabeskranken.

Der Erfolg war hier im Verhältniss zu den bisherigen ein sehr mässiger. In dem einen Fall war Morphium durch Gewöhnung nutzlos geworden, und Hyoscin gewährte wenigstens einige Stunden Schlaf; die Dosis musste jedoch bald gesteigert werden, um den ersten Effect zu erzielen; also der Pat. gewöhnte sich auch sehr bald an das Hyoscin.

In dem anderen Fall war Morphium sehr wohlthätig, und das Hyoscin sollte nur einmal versuchsweise an seine Stelle gesetzt werden. Jedoch war Patientin mit der Wirkung des Hyoscins sehr unzufrieden; sie hatte weniger geschlafen als nach Morphium und verlangte wieder nach diesem schmerzstillenden Tröster.

Dass das Hyoscin keinen Einfluss auf die sensiblen Nerven besitzt, hatte bereits Gnauck erfahren, welcher dasselbe bei Neuralgien, Carcinom und Caries ohne jeden Erfolg gegen die Schmerzen gegeben hatte.

Kobert hat durch Versuche an Thieren nachgewiesen, dass das Hyoscin diejenigen motorischen Nervenapparate lähmt, welche durch Pilocarpin, Nicotin und Muscarin gereizt werden. Das Hyoscin ist also Antagonist dieser 3 scharfen Stoffe. Da nach Harnack auch die Bleikolik durch Reizung derselben motorischen Nervenapparate des Darms zu Stande kommt, so schlägt Kobert Versuche mit Hyoscin bei dieser Krankheit vor.

Es wurden daraufhin im städtischen Krankenhause

4 Fälle von Bleikolik mit Hyoscin behandelt. In 2 Fällen trat nach Injection von 0,2 mg Hyoscin in die Bauchdecken ein auffallender Erfolg ein. Die Patienten behaupteten eine halbe Stunde nach der Injection, vollständig ohne Schmerzen zu sein, und bekamen dieselben auch seitdem nicht wieder. In den anderen beiden Fällen war nach mehrmaliger Injection von 0,2 und 0,3 mg Hyoscin nie ein Einfluss auf die vorhandenen Leibschmerzen zu constatiren. Es bedarf also zur Abgabe eines bestimmten Urtheils über die Fähigkeit des Hyoscins, die schmerzhaften Darmbewegungen zu hemmen, einer noch grösseren Anzahl von Versuchen und zwar ganz besonders im höchsten Stadium der Kolik, wo es sich sehr darum handelt, einen schnellen Erfolg zu erzielen. Das ist eben eine Eigenschaft des Hyoscins, seinen Einfluss in ganz kurzer Zeit geltend zu machen. Mit dem ausgezeichneten und prompten Erfolg, welchen hier wie überhaupt bei jeder Darmkolik das bewährte Opium und seine Präparate leisten, kann also das Hyoscin unmöglich concurriren.

Edlefsen, Illing und Claussen haben zwar in mehreren Fällen von schwerer Enteralgie guten Erfolg mit Hyoscin gehabt, jedoch bei so hohen Dosen, dass die unangenehmen Nebenwirkungen den Werth ihrer Erfolge sehr schwächten.

Sodann wurde das Hyoscin ohne jeden Erfolg gegen Athetosis bei einem Mädchen von ca. 3 Jahren in Dosen von 0,1—0,2 mg versucht. Die einzige Wirkung war Müdigkeit und eine bedeutende Erweiterung der Pupillen.

Edlefsen und Illing haben das Hyoscin gegen Keuchhusten innerlich gereicht und zwar 0,025: 100,0 2 × tgl. 1 Theelöffel voll.

In 3 Fällen haben sie einen entschieden günstigen, in anderen 3 Fällen einen zweifelhaften Erfolg gehabt. Gleichnamige von Herrn Dr. Wittkowsky im städt. Krankenhause beobachtete Versuche vermittelst subcutaner Injection von 0,05—0,1 mg Hyoscin bei 4 Kindern haben absolut negative Erfolge ergeben. Nun ist zwar die Einzeldosis von Edlefsen und Illing 1,25 mg innerlich und pro die 2,5 mg gewesen; doch wurde von höheren subcutanen Dosen Abstand genommen, nachdem bei einem Knaben von 10 Jahren nach 0,3 mg Hyoscin die oben beschriebenen Delirien sich gezeigt hatten.

Auch der dem Atropin analoge Einfluss des Hyoscins auf die Speichel- und Schweisssecretion, welchen Erb ebenfalls mit Erfolg versucht hatte, wurde in 2 Fällen von Nachtschweiss bei Phthisis geprüft. Der Erfog war hierbei sehr ungleichmässig, bald mässig vorhanden, bald gar nicht. Doch waren nicht, wie Fräntzel beobachtet hat, unangenehmere Nebenwirkungen als bei Atropin zu verzeichnen.

Fasse ich die thatsächlichen Erfolge der Hyoscintherapie in unseren Fällen noch einmal kurz zusammen, so war das Mittel ohne jede directe Wirkung gegen Muskelspasmen, gegen die Bewegungen bei Chorea und Athetosis und gegen Keuchhusten.

Die hypnotische Wirkung des Hyoscins in den beiden Fällen von Tabes war auch nur so gering, dass von einem günstigen Erfolge nicht gut gesprochen werden kann.

Theilweise Erfolge wurden erzielt bei den Nachtschweissen der Phthisiker und bei Bleikolik. Die Wirkung des Hyoscins auf die Schweiss- und Speichelsecretion ist bereits von Anfang an bekannt und der Erfolg ist ein ebenso schwankender wie bei Atropin.

Den promptesten Einfluss übte das Hyoscin auf das Zittern bei Paralysis agitans, Tremor senilis und alcoholicus. Auch ist in allen diesen Fällen der günstige Einfluss des Hyoscins auf den Schlaf der Patienten nicht zu unterschätzen, besonders da bei einigen derselben sämmtliche bekannten Hypnotica entweder ganz im Stich liessen oder nur einen sehr unterbrochenen Schlaf erzeugten.

Diese Erfolge stimmen mit den von Erb beobachteten vollkommen überein. Als Nebenwirkungen sind in meinen Fällen vorgekommen — abgesehen von der constant eintretenden Müdigkeit, welche man daher als eine Hauptwirkung des Hyoscins bezeichnen muss — Flimmern vor den Augen, Schwindel, Trockenheit im Mund und Hals, Durst, Pupillenerweiterung und Delirien. Est ist dabei noch auf eine auffallende Verschiedenheit der individuellen Disposition zu diesen Nebenerscheinungen hinzuweisen. Bei einer Erwachsenen beobachtete ich bereits nach 0,2 mg Hyoscin Nebenerscheinungen unangenehmer Art, während bei einigen Kindern diese Dosis ohne dieselben vertragen wurde; höchstens trat Pupillenerweiterung ein. Dieses letztere Symptom war überhaupt sehr wechselnd vorhanden, wie auch Erb hervorhebt. Man muss, um durch Hyoscin eine Mydriasis mit Sicherheit hervorzurufen, nach Hirschberg einen Tropfen einer 0,5procentigen Lösung in das Auge träufeln, das ist 0,25 mg Hyoscin auf einmal ins Auge gebracht; darauf tritt nach 8 Minuten eine maximale Mydriasis mit Accommodationsstörung ein. Nach Einträufelung von 3 Tropfen, also von 0,75 mg, beobachtete Hirschberg unangenehme Nebenerscheinungen wie Unbesinnlichkeit, Articulationsstörungen und Schwanken beim Gehen. Diese hohe Dosis, welche ich einmal verwendete, war ebenfalls von

starker Mydriasis begleitet und hatte eine ähnliche Nebenerscheinung, da Pat., wie bereits oben erwähnt, $1^1/_2$ Stunden lang verwirrt war.

In der Dosirung des Hyoscins sind wir den Angaben von Erb gefolgt, welcher bereits zu grosser Vorsicht mahnt. Daher mag es auch kommen, dass ich verhältnissmässig weniger lästige Nebenerscheinungen zu bemerken hatte als die früheren Beobachter, welche von Anfang an höhere Dosen und selbst mehrmals am Tage reichten, während wir nur einmal am Tage eine Einspritzung machten.

Gnauck verabreichte täglich $2 \times 0{,}25$ bis 0,5 mg Hyoscin innerlich und hat hierbei öfters so starke Appetitlosigkeit bemerkt, dass das Mittel sofort ausgesetzt werden musste. Hierüber haben wir keine Erfahrungen sammeln können, da das Hyoscin stets subcutan verwendet wurde. Man ersieht aber bereits aus einzelnen der im städt. Krankenhaus mit Hyoscin behandelten Fälle, welche zwar an Zahl mit denen anderer Autoren wie Gnauck und Erb sich nicht messen können, dass schon bei geringen subcutanen Dosen widerwärtige Nebenerscheinungen zu erwarten sind. Diese lassen die oft mässig günstigen Wirkungen des Hyoscins mit zu schweren Opfern erkaufen.

Welchen Werth hat das Hyoscin nach den sämmtlichen vorliegenden Erfahrungen in der Therapie? Diese Frage eingehend zu beantworten, ist der Zeitpunkt, wie ich glaube, noch nicht gekommen. Dazu gehören noch umfangreichere Versuche als die bisher angestellten, und besonders weitere Erfahrungen in Betreff der Vermeidung der lästigen Nebenwirkungen des Hyoscins. Diese letzteren werden wohl stets ein Hinderniss seiner weiteren Verbreitung bleiben.

Zwei bestimmte Thatsachen fordern zur Anwendung des Hyoscins auf, sein Einfluss auf die motorischen Erregungen der gestreiften und glatten Muskelfasern und seine hypnotische Wirkung. Dass der erstere Einfluss vorhanden ist, geht aus den bisherigen Erfahrungen deutlich hervor. Doch ist der Erfolg ein vorübergehender. Es wird also die Anwendung des Hyoscins sich in solchen Fällen rechtfertigen lassen, in denen dieser zwar vorübergehende Erfolg dennoch einen offenbaren Nutzen dem Leidenden verschafft. Insbesondere hat Hr. Prof. Fürbringer bei Paralysis agitans, deren exquisit chronischer Verlauf eine andauernde Einverleibung des Giftes in steigenden Dosen ausschliesst, die Indication aufgestellt, von seiner erlösenden Gewalt nur für bestimmte Verrichtungen Gebrauch zu machen, welche sich zu der entsetzlichen Plage und Störung durch das Zittern der Glieder schlechterdings feindlich stellen. So z. B. behandelt Hr. Prof. Fürbringer in seiner consultativen Praxis einen Beamten, welcher seit 2 Jahren an Paralysis agitans leidet. Derselbe ist öfters gezwungen zu präsidiren, wobei ihn beim Halten von Schriftstücken das Zittern sehr unangenehm stört. Durch das Hyoscin ist es Hrn. Prof. Fürbringer jederzeit gelungen, dem Pat. zu diesem bestimmten Zweck eine ruhige Hand zu verleihen.

Die hypnotische Wirkung dagegen des Hyoscins möchte ich, von der Beeinflussung des Zitterns bei Paralysis agitans abgesehen, für die belangvollere erachten. Das Hyoscin ist in einigen Fällen, in denen die gebräuchlichen Narcotica völlig versagten, den Qualen der Kranken durch die Wohlthat des Schlafs mit schönstem Erfolg begegnet, welcher zu weiteren Versuchen nach dieser Richtung hin dringend auffordert.

Zum Schlusse sei es mir gestattet, Hrn. Professor Dr. Fürbringer für die gütige Ueberlassung des Materials zu dieser Arbeit und für die Anregung und Unterstützung bei derselben meinen ehrerbietigsten Dank auszusprechen.

Literatur über Hyoscin.

Hoehn und Reichardt, Hyoscyamin und seine Spaltproducte. Liebig's Annalen der Chemie. 1870. 157. Bd., pag. 98.

Hellmann, Beiträge zur Kenntniss der physiol. Wirkungen des Hyoscyamins und der Spaltungsproducte des Hyoscyamins und des Atropins. Dissertation. Jena 1873.

Ladenburg, Ueber Atropin, Duboisin, Hyoscyamin u. Hyoscin etc. Liebig's Annalen der Chemie. 1880. 206. Bd., pag. 274.

Edlefsen und Illing, Hyoscin. Med. Centralblatt No. 23. 1881.

Rudolf Gnauck, Ueber die Wirkungen des Hyoscins. Med. Centralblatt No. 45. 1881. Anwendung des Hyoscins auf der psychiatrischen Klinik der Charité. Charité-Annalen. VII. Band, pag. 448. 1882.

Fräntzel, Charité-Annalen. VIII. Bd., pag. 301. 1883.

Claussen, Die Wirkungen des Hyoscin. hydrojodat. u. hydrobrom. im Vergleich mit denen des Atropins und Extract. hyoscyam. Dissertation. Kiel 1883.

Sohrt, Pharmako-therapeutische Studien über das Hyoscin. Dissertation. Dorpat 1886.

Walter, Experimentelle und klinische Beobachtungen über die Wirkung des Hyoscin in der Augenheilkunde. Dissertation. Dorpat 1887.

Hirschberg, Centralblatt für practische Augenheilkunde. V. Band, pag. 191.

Kobert, Ueber die Wirkungen des salzsauren Hyoscins. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Bd. XXII., pag. 396. 1887.

Erb, Ueber Hyoscin. Therapeutische Monatshefte. Juli 1887.

THESEN.

I.

Das Hyoscin ist zu dauernder Behandlung der Paralysis agitans nicht verwendbar, dagegen ganz vorzüglich, wenn es sich darum handelt, zu einem bestimmten Zweck auf eine gewisse Zeit von dem lästigen Zittern zu befreien.

II.

Das Chinin ist durch die neueren Antipyretica wieder auf seinen ursprünglichen Platz als unfehlbares Mittel bei Malaria-Infectionen zurückgedrängt worden.

III.

Die Perforation des lebenden Kindes ist bei dem heutigen Stande der geburtshülflichen Operationstechnik stets zu verwerfen. —

Lebenslauf.

Verfasser, Fritz Buddee, evangelischer Confession, Sohn des Apothekers Theodor Buddee in Alt-Reichenau i./Schles., wurde am 22. März 1857 zu Lissa, Kreis Neumarkt, geboren. Seine Ausbildung erhielt er auf dem Gymnasium zu Waldenburg i./Schlesien welches er Ostern 1873 mit der Reife für Ober-Secunda verliess, um Apotheker zu werden. Am 5. April 1876 bestand er die Apotheker-Gehülfen-Prüfung zu Breslau, und begann nach der vorgeschriebenen 3jährigen Conditionszeit Ostern 1879 das pharmaceutische Studium auf der Universität Breslau und absolvirte am 3. November 1880 das pharmaceutische Staatsexamen daselbst. Vom 1. April 1881 bis 1. April 1882 diente er sein Jahr als Apotheker im Garnison-Lazareth zu Breslau ab. Alsdann functionirte er als Apotheker-Gehülfe, zuletzt 2 Jahre in Berlin und bereitete sich in seinen Mussestunden zum Abiturienten-Examen vor, welches er am 27. Februar 1885 als Extraneus auf dem Gymnasium zu Hirschberg absolvirte. Darauf widmete er sich von Ostern 1885 ab dem medicinischen Studium auf der Universität Berlin, bestand am 27. Februar 1886 die ärztliche Vorprüfung, am 4. Februar 1888 das Tentamen medicum und am 10. Februar 1888 das Examen rigorosum.

Während seiner Studienzeit besuchte er die Vorlesungen, Kurse und Kliniken folgender Herren:

In Breslau: Ferd. Cohn, Goeppert (†), Loewig, Alex Meyer, Poleck.

In Berlin: von Bergmann, du Bois-Reymond, Fassbender, Fräntzel, Fritsch, Gerhardt, Koch, Leyden, Moeli, Olshausen, Uhthoff, Rud. Virchow, Waldeyer, Westphal, Winter.

Ausserdem war er 8 Monate im städtischen Krankenhause am Friedrichshain als Famulus und zwar $2^1/_2$ Monat auf der chirurgischen Station unter Herrn Director Geh. Rat Dr. Hahn und $5^1/_2$ Monat auf der inneren Station unter Herrn Director Prof. Dr. Fürbringer thätig.

Allen diesen Herren, seinen verehrten Lehrern, spricht Verfasser seinen aufrichtigen Dank aus.